

自动化柱色谱系统的构建及物理量传感器用途分析

王元远^{1,2}, 汤志龙³, 吴少华³, 龚行楚^{1,2,3,4*}

1. 天津中医药大学中药制药工程学院, 天津 300193

2. 浙江大学金华研究院, 浙江 金华 321016

3. 浙江大学药学院, 浙江 杭州 310058

4. 现代中药创制全国重点实验室, 浙江 杭州 310058

摘要: 目的 构建自动化柱色谱系统, 探究低成本的物理量传感器电导率、pH 值和氧化还原电位 (oxidation-reduction potential, ORP) 在色谱过程检测中的应用。方法 系统集成蠕动泵、液位反馈控制模块及在线检测模块, 通过 LabVIEW 软件实现实时数据采集与过程调控。以银杏叶水沉液为色谱处理对象, 分析物理量与乙醇体积分数及成分含量的相关性。结果 银杏内酯 C 与电导率呈强正相关 ($r=0.92$), 乙醇体积分数与电导率 ($r=-0.85$)、ORP ($r=-0.83$) 显著负相关。采用多元回归模型关联了色谱出口液体中乙醇体积分数、银杏内酯 C 含量和物理量。模型用于验证实验, 乙醇体积分数所得平均绝对偏差 (average absolute deviation, AAD) 为 4.45%, 银杏内酯含量所得 AAD 为 0.65%。自动化系统显著提升数据采集效率, 每小时可以获得 1 800 组物理量数据, 为后续挖掘色谱过程规律提供基础。结论 研究证明在色谱柱后接物理量传感器采集数据有利于精准收集色谱液部分指标成分及乙醇, 具有较好应用前景。

关键词: 自动化色谱系统; 银杏叶提取物; 在线检测; 自动化控制; 物理量传感器; 银杏内酯 C

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)15-5431-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.15.010

Construction of an automated column chromatography system and analysis of applications of physical quantity sensors

WANG Yuanyuan^{1,2}, TANG Zhilong³, WU Shaohua³, GONG Xingchu^{1,2,3,4}

1. College of Pharmaceutical Engineering of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Jinhua Institute of Zhejiang University, Jinhua 321016, China

3. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

4. State Key Laboratory of Chinese Medicine Modernization, Hangzhou 310058, China

Abstract: Objective To construct an automated chromatography system and investigate the application of low-cost physical sensors electrical conductivity, pH, and oxidation-reduction potential (ORP) for process monitoring. **Methods** The system was composed with a peristaltic pump, liquid level feedback control module, and online detection module, with real-time data acquisition and process control facilitated by LabVIEW software. *Ginkgo biloba* leaf water suspension was employed as the target for chromatography processing. The correlation between physical parameters and ethanol concentration, as well as component content, was investigated. **Results** Ginkgolide C exhibits a strong positive correlation with electrical conductivity ($r = 0.92$), whereas ethanol concentration displays significant negative correlations with electrical conductivity ($r = -0.85$) and ORP ($r = -0.83$). A multiple regression model was utilized to establish the relationship between ethanol concentration, ginkgolide C content, and physical parameters in the effluent from the chromatography column. The model was validated in an additional experiment, with the average absolute deviation (AAD) for ethanol concentration being 4.45%, and for ginkgolide C content, the AAD was 0.65%. The automated system markedly enhanced data collection efficiency, enabling the acquisition of 1 800 sets of physical parameter data per hour, thus laying a solid foundation for

收稿日期: 2025-02-20

基金项目: 浙江省科技计划项目 (2022C03142); 金华市公益性技术应用研究项目 (2023-4-188)

作者简介: 王元远, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药质量控制。E-mail: 2257135763@qq.com

*通信作者: 龚行楚, 男, 副教授, 博士生导师, 从事中药制药技术与装备。E-mail: gongxingchu@zju.edu.cn

further exploration of chromatography process patterns. **Conclusion** The study demonstrates that employing physical quantity sensors after the chromatography column to collect data enables the accurate measurement of key components in the effluent, such as specific indicators and ethanol, which holds great potential for practical applications.

Key word: automated chromatography system; *Ginkgo biloba* extract; online detection; automatic control; physical quantity sensor; ginkgolide C

柱色谱是中药生产中的重要精制工艺, 具有除杂能力强、产物组成相对清晰的优点^[1-2]。柱色谱工艺广泛用于中成药生产^[3-4], 但工业中仍然存在色谱工艺检测方法欠缺、控制难度较大等问题。谢佳丽^[5]采用拉曼光谱(Raman spectroscopy, RS)和近红外光谱(near infrared spectroscopy, NIRS)检测绞股蓝柱色谱洗脱液, 利用偏最小二乘法(partial least squares method, PLS)算法可准确获得其中总皂苷成分含量。侯湘梅等^[6]运用NIRS技术, 结合多变量统计过程控制(multivariable statistical process control, MSPC)与PLS算法, 成功地在丹参多酚酸柱色谱过程中实现了指标成分在线准确检测和过程动态监测。陈厚柳^[7]采用可见光-近红外光谱检测, 结合MSPC算法, 有效识别正常与异常的银杏叶柱色谱洗脱过程批次。尽管NIRS法能提供准确结果, 但往往设备价格昂贵, 需定期进行光学元件校准和标准样品验证等专业维护。此外, 该方法需要多元校正及模型更新等数学处理, 对于药企中工人来说掌握难度较大, 限制了其在工业生产中广泛应用。物理量传感器(如pH计、电导率仪等)价格低廉, 检测结果易于理解。但目前物理量传感器是否可以在中药色谱在线检测中发挥更大作用尚无论文报道。另外, 目前色谱在线检测更多关心的是活性成分含量, 对于色谱液中乙醇等溶剂含量关注较少。目前, 国家高度重视绿色发展, 色谱液中乙醇精准回收对企业效益和环境保护均有益处, 所以仍需关注。

传统中药色谱操作中需要靠人工控制色谱柱内液位没过填料, 调控操作复杂^[8]。同时色谱工艺中相关数据依靠人工收集, 耗时费力且易出错。上述问题需要通过自动化和智能化手段解决^[9-11]。因此, 本研究首先设计并搭建一套自动化色谱系统, 该系统内置液位智能反馈系统, 用于解决色谱中液位自动控制难题。借助在线检测部件和自己编写的测控软件, 尝试控制色谱过程并实时采集物理量[电导率、pH值和氧化还原电位(oxidation-reduction potential, ORP)]数据。接着研究了各个物理量指标之间的相关性, 尝试建立物理量与乙醇体积分

数、提取物成分含量间的数学模型。最后讨论了物理量传感器的作用, 以及设备自动化之后的优势。

1 仪器与材料

1.1 仪器

DIPump550-B146型蠕动泵, 上海卡川尔流体科技有限公司; DN8型流量调节球阀, 吉安市凯强阀门经营部; LN-ISEP10L05型电导率传感器、LN-ISEP20L05型pH传感器、LN-ISRC20L05型氧化还原传感器, 上海蓝尼诗尔工程设备有限公司; CBT-1009PL型RS232/RS485模块, 西安舟正电子科技有限公司; ZS-RS485-HUB-4-I型RS485集线器、ZS-AO-4-20mA-10-RS485-I型模拟量采集模块, 东莞中盛科技有限公司; CM482型USB扩展坞, 深圳绿联科技股份有限公司; S-200-24型开关电源, 浙江君临电气科技有限公司; P14型笔记本电脑, 深圳创瑞鑫科技有限公司; XM-P102H型超声波清洗机, 昆山小美超声仪器有限公司; HH-6型数显恒温水浴锅, 上海力辰邦西仪器科技有限公司; EQ-100型高速多功能粉碎机, 浙江屹立工贸有限公司; Agilent Infinitylab LC/MSD系列液相色谱质谱联用仪、Agilent HS-GC 8890-7697型气相色谱仪, 美国安捷伦科技有限公司; RV 10 DIDITAL型旋转蒸发器, 德国IKA公司。

1.2 试剂

对照品槲皮素, 批号Q817161-20 mg, 质量分数>97.0%, 购自上海麦克林生化科技有限公司; 对照品山柰酚(批号FY-1594-BD-20 mg, 质量分数>95.0%)、银杏内酯A(批号FY-1756-B-100 mg, 质量分数>98.0%)购自南通飞宇生物科技有限公司; 对照品银杏内酯B, 批号G101969-50 mg, 质量分数>99.0%, 购自杭州辰通生化科技有限公司; 对照品异鼠李素, 批号R019542-20 mg, 质量分数>98.0%, 购自江苏艾康生物医药研发有限公司; 对照品白果内酯, 批号B121932-100 mg, 质量分数>98.0%, 购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司。银杏内酯C, 批号K918774-50 mg, 质量分数>98.0%, 购自上海笛柏生物科技有限公司。

甲醇, 色谱纯, 购自德国Merck公司; 无水乙

醇（分析纯）、甲酸（色谱纯）和正丙醇（分析纯）均购自国药集团化学试剂有限公司；去离子水由 Milli-Q 水纯化系统（德国 Millipore 公司）制备。树脂由浙江康恩贝制药股份有限公司提供。

银杏叶：批号 20231225，亳州市大西北药业有限公司；批号 20231205，杰馨生物科技有限公司；批号 20231210，亳州市浩义堂生物科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 色谱设备搭建

2.1.1 色谱系统整体布局 装置主要由 8 个储液罐、6 台蠕动泵、1 个色谱柱、9 个流量阀、1 个液位计、1 个在线检测系统、4 个通讯模块和 1 个软件控制单元构成。装置实物图和示意图见图 1。其中，5 台蠕动泵分别是上样泵（P1）、洗涤泵（P2）、

洗脱泵（P3）、再生泵（P4）及纯水输送泵（P5），分别通过管路连接各储液罐。第 6 台蠕动泵（P6）放置于出液口下方用于控制出液口液体流量。系统进液口处配备了 5 个流量调节阀，分别对应上样（V1）、洗涤（V2）、洗脱（V3）、再生（V4）及纯水（V5）供给。液位计用于实时监控色谱柱的液面高度。在线检测系统负责采集色谱过程的信息并进行保存。装置下方的 4 个流量调节阀分别是出液口总控阀（V6）、目标溶液阀（V7）、回收液阀（V8）和废液阀（V9）。5 个通讯模块用于传达各组件与核心控制单元之间的指令。为了适配液位计的安装需求，重新设计了色谱柱的上口。上口带有螺纹，且有专门设计的具有圆形开口的盖子，盖子内有垫片用于密封。在色谱柱上方的侧面设计了一个向上开

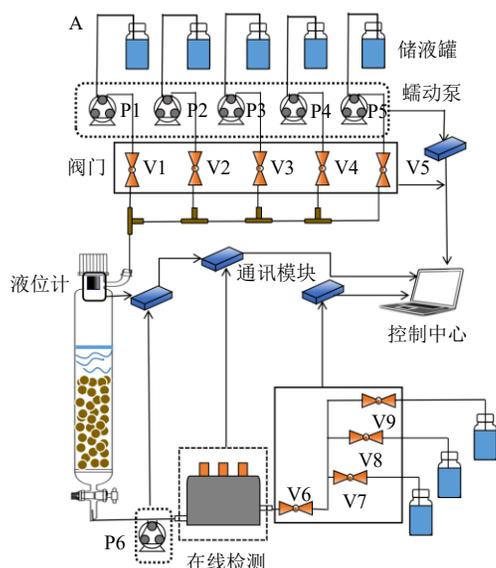


图 1 自动化色谱系统示意图 (A) 和实物图 (B)

Fig. 1 Schematic diagram (A) and physical diagram (B) of automated chromatographic system

口的接口。色谱柱结构如图 2。

2.1.2 液位自动反馈控制 本实验采用闭环反馈控制实现色谱柱液位稳态调节，使用液位计实时检测色谱柱树脂床层上方液面高度，将其作为测量值 (h)，通过多级控制策略控制执行器（出液口蠕动泵 P6）。色谱柱（30 cm × 0.75 cm）的液位设定值为树脂上方 4 cm，允许存在 ±2 cm 的控制偏差，从而形成 2~6 cm 的缓冲空间。多级控制策略根据不同液位高度调整蠕动泵转速，具体见图 3。出液口蠕动泵（P6）转速与液面下降速度之间存在线性关系，依靠上述控制策略能够维持色谱液面稳定。

2.1.3 在线检测 在线检测部件能在线检测电导率、pH 值和 ORP，并将数据实时传输到控制中心。

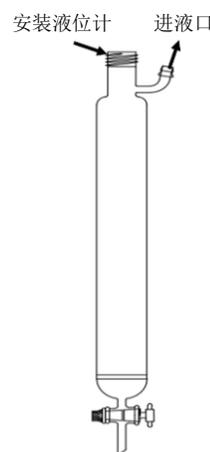


图 2 色谱柱示意图

Fig. 2 Schematic diagram of chromatographic column

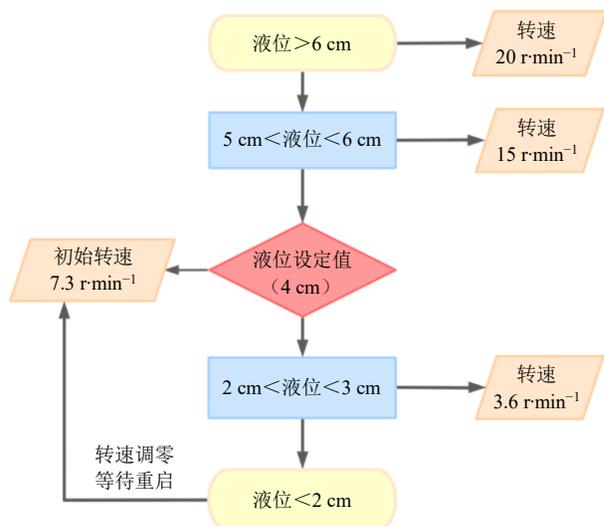
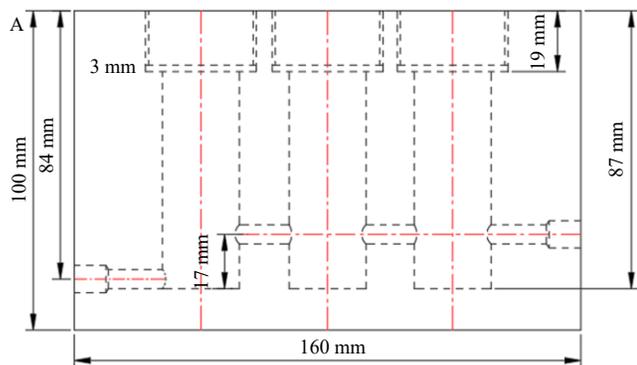


图3 液位多级控制策略流程图

Fig. 3 Multi-stage liquid level control strategy flowchart



A-侧视图, B-实物图。

A-side view, B-physical drawing.

图4 电导率、pH值、氧化还原传感器流通池

Fig. 4 Conductivity, pH value, ORP sensor flow cell

过程的控制、数据展示及采集。系统中，蠕动泵与液位计经 RS485 集线器集中后通过 USB 转 RS485/232 转换器与电脑相连；流量调节阀、电导率、pH 值及氧化还原传感器则利用模拟量采集模块，同样经转换器与电脑通讯。通讯协议为 Modbus。打开“中药柱色谱过程测控系统 V1.0”软件，用户界面如图 5 所示。界面左侧为核心控制区，主要功能包括：自动或手动切换上样、洗涤、洗脱及再生等步骤（通过控制蠕动泵与流量调节阀实现）；系统实时读取液位计数据，智能反馈调整出液口蠕动泵（P6）转速，确保液面稳定；支持对不同过程蠕动泵的单独立控制。界面右边部分为中药柱色谱过程监测系统，主要功能如下：采集传感器数据与时间数据并保存至指定文件；能够实时导出传感器采集到的温度、pH 值、ORP 和电导率数值随时间变化波形图。

电导率、pH 值和 ORP 传感器均基于电极法原理工作^[12]。ORP 传感器的电位差直接反映了溶液中氧化剂和还原剂的相对强度，其中正值通常指示较强的氧化性环境，而负值则表明较强的还原性环境^[13]。这些传感器使用时需浸没于液体中，因此设计了流通池来安装上述传感器。流通池尺寸为长 160 mm、宽 70 mm、高 100 mm，采用耐有机溶剂、耐腐蚀和耐酸碱的聚四氟乙烯材料，既稳定耐用，又避免污染色谱液。流通池内依次放置了电导率、pH 值和氧化还原探头。如图 4 所示，色谱液经蠕动泵从右侧入口进入流通池，依次流经各探头后，从左侧出口流出。

2.1.4 软件控制界面设计与制作 自动化色谱系统通过自研的“中药柱色谱过程测控系统 V1.0”软件操控，该软件基于 LabVIEW 图形化编程，负责色谱

2.1.5 数据采集与储存 数据采集，在软件点击开始运行时，在线检测装置开始工作采集在线数据。色谱液从色谱口出来后进入流通池，依次通过电导率、pH 值、氧化还原传感器，连续获取色谱液中电导率、pH 值、ORP，并实时显示于波形图中。固定采样周期为 2 s，对流通池中色谱液的电导率、pH 值、ORP 进行采集并保存在 Excel 工作簿中。数据以一定的时间间隔保存到文件中，直至程序停止运行。

2.2 设备具体运行过程

2.2.1 运行流程 在启动色谱系统时，核心控制中心首先接收操作指令，随后在线检测系统启动数据检测与记录功能，设备示意图如图 1-A 所示。上样阶段时上样蠕动泵（P1）启动，其余蠕动泵关闭。打开上样流量控制阀（V1），其他进液阀门则保持关闭。液位计同步启动，实时向控制系统反馈液位

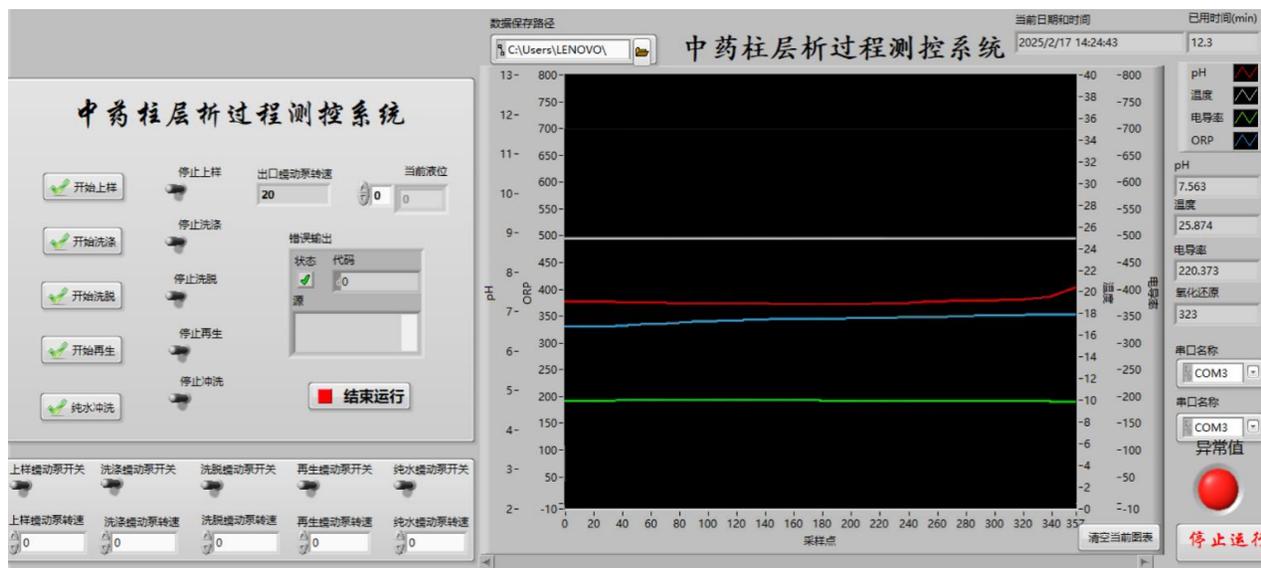


图5 软件操作页面

Fig. 5 Software operation page

数据，通过动态调整出口蠕动泵（P6）转速，维持液面平稳。在出液端，出液口总控阀（V6）与废液阀（V9）开启，其余出液阀关闭，确保上样液经色谱后直接排入废液罐收集。

当上样阶段结束后，系统自动切换至洗涤程序。此时，上样蠕动泵（P1）停止工作，洗涤蠕动泵（P2）激活，洗涤流量控制阀（V2）相应开启，其余进液口阀门保持关闭。出液路径保持不变，确保洗涤液同样经在线检测系统检测后，排入废液储液罐。

洗脱阶段开始后进液口部分的切换为洗脱蠕动泵（P3），而出液口部分则调整为出液口总控球阀（V6）与目标溶液球阀（V7）开启，回收溶液球阀（V8）与废液球阀关闭（V9），以收集目标产物。

2.2.2 在再生阶段 进液口部分的切换依旧遵循上述原则，而出液口部分则根据再生液的可回收性，灵活调整出液口总控球阀（V6）与回收溶液球阀（V8）的开关状态。

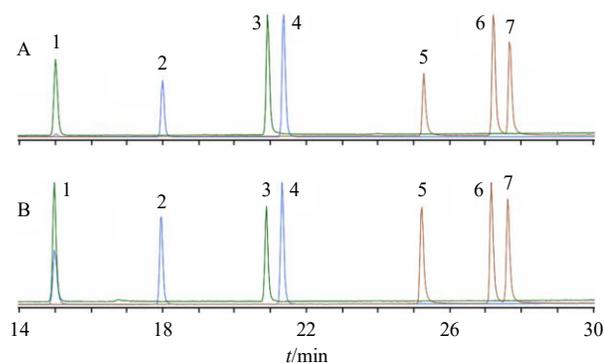
2.3 实验方法

2.3.1 基于自动化色谱系统的银杏叶水沉液分离制备 取3批次银杏叶适量，将干燥的银杏叶粉碎并过筛，所得银杏叶粉末保存于干燥容器中备用。称取适量粉末，用70%乙醇水溶液回流提取2次。提取液过滤合并后减压浓缩至适量，再加入水搅拌40 min，于4℃静置12 h。最后真空过滤收集的上清液作为色谱上样前的水沉液^[14]。

采用自动化色谱装置进行上样，具体工艺参数

设置如下：上样体积流量2 BV/h；洗涤阶段采用体积分数为25%乙醇溶液，体积流量1.5 BV/h；洗脱阶段采用70%乙醇溶液，体积流量1 BV/h；再生阶段依次使用95%乙醇和纯水，体积流量均为2 BV/h。按照“2.2”项下运行装置，在线检测并记录物理量数据。同时，在色谱柱出口处每隔5 min 取样1次，分别测定样品中目标成分含量及乙醇体积分数。

2.3.2 银杏黄酮类与内酯类检测 银杏叶提取物中黄酮醇苷类成分和萜类内酯成分含量的测定通过液相色谱质谱联用仪进行分析^[15]。色谱图如图6



1-白果内酯；2-银杏内酯 C；3-银杏内酯 A；4-银杏内酯 B；5-槲皮素；6-山柰酚；7-异鼠李素。
1-bilobalide；2-ginkgolide C；3-ginkgolide A；4-ginkgolide B；5-quercetin；6-kaempferol；7-isorhamnetin.

图6 混合对照品 (A) 与银杏叶提取物 (B) 中7种成分典型选择离子监测谱图

Fig. 6 Typical selective ion monitoring spectrograms of seven components in mixed reference substances (A) and *Ginkgo biloba* extract (B)

所示, 色谱柱为 Agilent Infinitylab Poroshell 120 (100 mm×4.6 mm, 2.7 μm)。流动相为 0.1% 甲酸水溶液 (A) -0.1% 甲酸甲醇溶液 (B); 体积流量为 0.66 mL/min; 柱温 30 °C; 梯度洗脱: 0~15 min, 0~35% B; 15~30 min, 35%~80% B; 31~41 min, 95% B; 质谱条件为 ESI 电喷雾离子源, 数据采集采用负离子模式, 槲皮素 (m/z 301)、异鼠李素 (m/z 315)、山柰酚 (m/z 285)、白果内酯 (m/z 325)、银杏内酯 B (m/z 423)、银杏内酯 C (m/z 439), 监测离子均为 $[M-H]^-$; 银杏内酯 A (m/z 453), 监测离子为 $[M-H+COOH]^-$ 。雾化器压力为 344.738 kPa (50 psi), 毛细管电压为 2 000 V, 干燥气温度为 325 °C。白果内酯、银杏内酯 A 的裂解电压均为 90 eV, 银杏内酯 B、C 的裂解电压均为 100 eV, 槲皮素、山柰酚、异鼠李素的碎裂电压均为 140 eV。

2.3.3 样品中乙醇含量检测 银杏叶提取物中乙醇含量检测通过气相色谱仪进行分析。检测方法参考《中国药典》乙醇量测定法^[16]。色谱柱为 Agilent J&W DB-1701 (30 m×0.25 mm, 0.25 μm) 柱。起始温度为 40 °C, 维持 2 min, 以 3 °C/min 的速率升温至 65 °C, 再以 25 °C/min 的速率升温至 200 °C, 维持 10 min; 进样口温度 200 °C; 检测器 (flame ionization detector, FID) 温度 220 °C; 采用顶空分流进样, 分流比为 1:1; 顶空瓶平衡温度为 85 °C, 平衡时间为 20 min。

2.4 数据处理方法

采用 Minitab 19 软件分析实验的结果。采用多元线性回归模型 (见公式 1) 对因变量进行建模。

$$Y = a_0 + \sum_{i=1}^f b_i X_i + \sum_{k=1}^d c_k Z_k \quad (1)$$

Y 为各成分含量和乙醇体积分数; a_0 为常数; b_i 、 c_k 为偏回归系数; X_i ($i=1\sim3$) 为检测所得物理量, 分别为电导率、pH 值和 ORP; f 为物理量数目; Z_k 为原料性质参数, 分别为水沉液中的白果内酯、银杏内酯 C、银杏内酯 A、银杏内酯 B、槲皮素、山柰酚、异鼠李素、总萜类内酯和总黄酮醇苷含量; d 为原料性质参数数目

为验证模型的可靠性, 取新 1 批次银杏叶进行验证实验, 实验值与计算值的平均绝对偏差 (average absolute deviation, AAD) 的计算方法见公式 (2)^[17]。

$$AAD = \sum_{i=1}^n |EV - PV| / n \quad (2)$$

EV 为实验值, PV 为计算值, n 为实验点数目

2.5 指标成分含量在色谱过程中的变化

分别取 3 个批次银杏叶, 按照“2.3.2”项下的

取样方法采集样本, 并随后对样本中的指标成分以及乙醇体积分数进行了检测。图 7、8 直观地展示了各指标成分在色谱过程中的动态变化趋势。由于上样的药液来自于不同批次药材, 不同批次间洗脱情况存在显著差异。

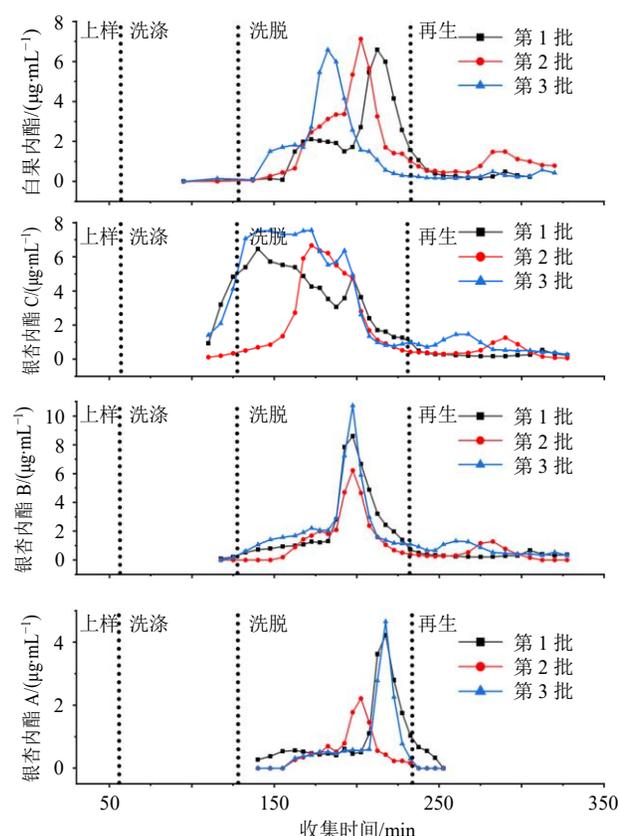


图 7 萜类内酯类成分含量在色谱过程中的变化

Fig. 7 Changes of terpenoid lactones content during chromatographic process

如图 7 所示, 萜类内酯类成分含量在色谱过程中的变化主要在洗脱阶段。银杏内酯 C 洗脱峰值在 (132~198 min)。白果内酯与银杏内酯 B 洗脱峰值在 162~227 min。银杏内酯 A 质量浓度变化较晚 (140~260 min)。

如图 8 所示, 黄酮醇苷类成分的主要质量浓度变化集中于洗脱阶段。槲皮素、山柰酚、异鼠李素洗脱时间较为相近 (110~210 min)。

2.6 乙醇体积分数在色谱过程中的变化

如图 9 所示, 在色谱过程中, 乙醇体积分数呈现规律性变化。洗涤阶段乙醇体积分数略有上升, 以去除杂质; 洗脱阶段乙醇体积分数显著上升, 有助于目标化合物的分离纯化; 再生阶段乙醇体积分数先上升然后逐渐下降。3 批次数据均显示出一致趋势。

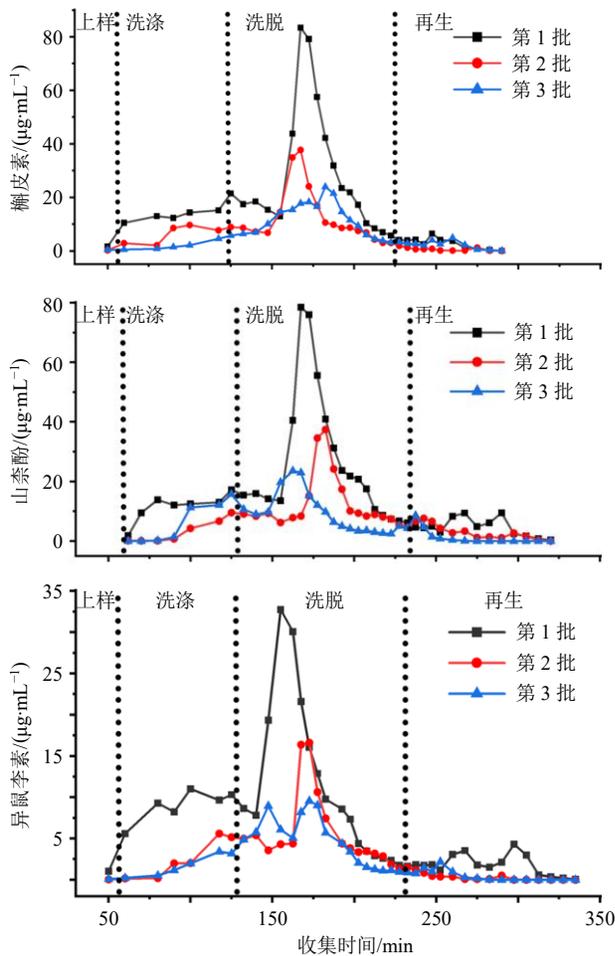


图 8 黄酮醇苷类成分含量在色谱过程中的变化
Fig. 8 Changes of flavonol glycosides content during chromatographic process

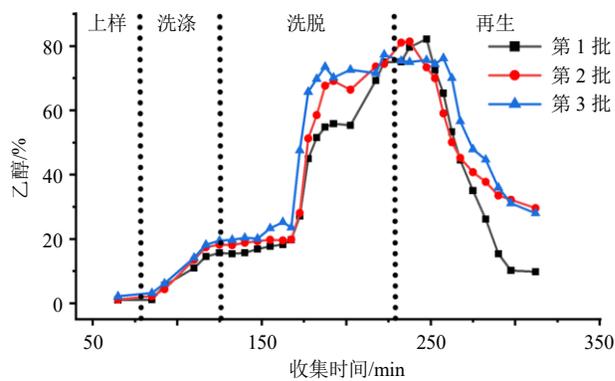


图 9 乙醇体积分数变化
Fig. 9 Change of ethanol concentration

2.7 在线检测所得物理量在色谱过程中的变化

根据“2.1.5”项下所述的数据采集方法,得到如图 10 所示色谱过程中电导率、ORP 和 pH 值的变化趋势图。在上样过程中,出口药液中可解离的成分质量浓度逐渐上升,所以电导率和 ORP 呈现上升状态。同时, pH 值迅速下降,表明上样液呈酸性

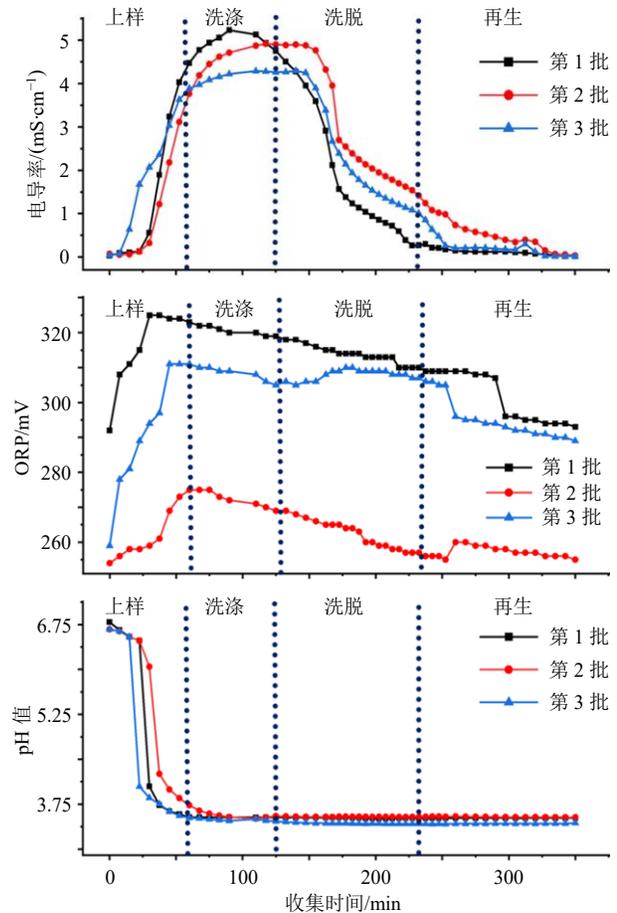


图 10 色谱过程中所测得物理量在不同阶段的变化
Fig. 10 Changes of measured physical quantities at different stages in chromatographic process

状态。洗涤过程将众多杂质洗出,电导率、ORP、pH 值呈下降趋势。洗脱与再生过程中,电导率逐渐下降,ORP 与 pH 值数值变动幅度降低。色谱中乙醇体积分数变化影响电导率,原因可能包括:溶液黏度增大阻碍离子迁移、高体积分数乙醇阻止离子间相互作用形成屏蔽效应^[18-22],具体原因需进一步探究。

2.8 相关性分析及多元线性回归分析

对银杏叶提取物的各项关键指标成分、乙醇体积分数以及在线检测的物理参数进行相关性分析,其结果详列于表 1 中。

银杏内酯 C 质量浓度与电导率正相关 ($r=0.920, P<0.000 1$),乙醇体积分数与电导率 ($r=-0.850, P<0.000 1$)、ORP ($r=-0.830, P<0.000 1$) 负相关。pH 值与 ORP 紧密负相关 ($r=-0.850, P<0.000 1$)。建模时选 ORP,因其数值变化范围大、较为明显。

采用不同批次的银杏叶样品进行建模分析,依

表 1 各检测指标与各检测成分间的相关性分析所得 Pearson 相关系数

Table 1 Pearson correlation coefficient obtained by correlation analysis between each detection index and each detection component

成分	Pearson 相关系数											
	白果内酯	银杏内酯 C	银杏内酯 A	银杏内酯 B	槲皮素	山柰酚	异鼠李素	乙醇体积分数	电导率	pH 值	ORP	
白果内酯	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
银杏内酯 C	0.344	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
银杏内酯 A	0.964***	0.322	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-	
银杏内酯 B	0.991***	0.245	0.968***	1.000	-	-	-	-	-	-	-	
槲皮素	0.922***	0.269	0.943***	0.933***	1.000	-	-	-	-	-	-	
山柰酚	0.962***	0.271	0.977***	0.974***	0.960***	1.000	-	-	-	-	-	
异鼠李素	0.405	0.388	0.399	0.375	0.392	0.402	1.000	-	-	-	-	
乙醇体积分数	-0.321	-0.952***	-0.315	-0.229	-0.285	-0.283	-0.417*	1.000	-	-	-	
电导率	0.077	0.927***	0.043	-0.017	0.007	-0.004	0.239	-0.857***	1.000	-	-	
pH 值	-0.254	-0.304	-0.240	-0.232	-0.311	-0.275	-0.191	0.464	-0.248	1.000	-	
ORP	0.357	0.746***	0.330	0.288	0.353	0.326	0.341	-0.832***	0.686***	-0.852***	1.000	

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ 。

据公式 (1), 通过逐步回归法筛选银杏叶水沉液中的指标成分, 以此作为衡量各批次原料属性的关键指标, 同时尝试构建银杏叶提取物中各关键成分及乙醇体积分数与银杏叶水沉液中关键成分、电导率和 ORP 之间的定量数学模型, 其中, 银杏内酯所建模型包括洗脱和再生 2 部分数据, 而乙醇体积分数所建模型则包括洗涤、洗脱和再生 3 部分数据。

白果内酯、槲皮素和异鼠李素等指标没有获得好的建模结果。但银杏内酯 C 与乙醇体积分数之间的建模效果较好, 其模型的回归系数及方差分析结果详见表 2。各项 P 值均小于 0.05, 说明各项显著。发现银杏内酯 C 建立的模型 R^2 达到了 0.80 以上, 乙醇体积分数所建立的模型 R^2 达到 0.85 以上, 说明模型能解释大部分变异。上样液中总萜类内酯含量在模型中出现, 所以被确定为柱色谱工艺的关键原料性质, 建议工业生产中关注该指标。

表 2 多元线性回归模型的回归系数及方差分析

Table 2 Regression coefficient and variance analysis of multiple linear regression model

模型项目	银杏内酯 C		乙醇体积分数	
	系数	P 值	系数	P 值
常量	12.650 0	-	3.330 0	-
电导率	0.002 0	<0.000 1	-0.000 1	<0.000 1
ORP	0.056 9	<0.000 1	-0.006 2	<0.000 1
总萜类内酯含量	0.144 7	<0.000 1	-0.031 9	<0.000 1
R^2	0.826 8		0.867 2	
R_{adj}^2	0.815 2		0.856 3	
模型 P 值	<0.000 1		<0.000 1	

此外, 进行验证实验, 在色谱柱出口处进行取样, 每 5 分钟采集 1 次作为 1 个样品点。如图 11 所示, 银杏内酯 C 和乙醇体积分数的模型计算整体表现良好, 实测值与计算值在大多数样品点上较为一致。乙醇体积分数 AAD 为 4.45%, 银杏内酯 C 质量浓度 AAD 为 0.65%, 这表明模型在捕捉这 2 种化合物质量浓度变化趋势方面具有较好的准确性和可靠性。

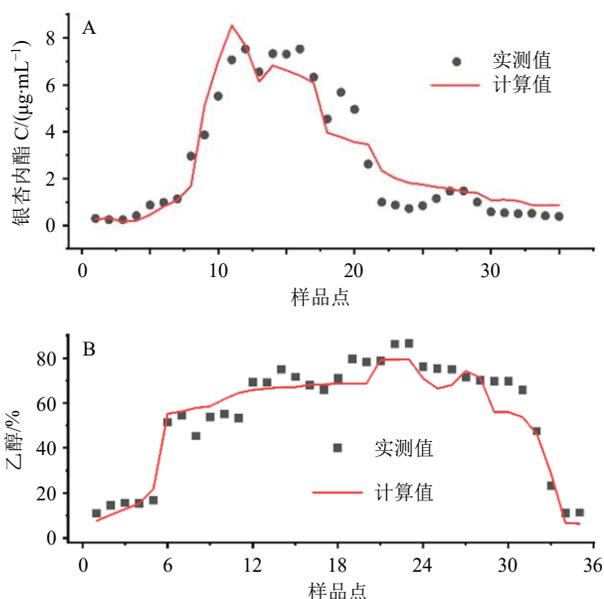


图 11 验证实验中银杏内酯 C (A) 和乙醇体积分数 (B) 的实测值与计算值

Fig. 11 Measured values and calculated values of ginkgolide C (A) and ethanol concentration (B) in experimental verification

3 讨论

物理量传感器数据,可用于建立数学模型并分析物理量参数与提取物成分含量、乙醇体积分数的关系,从而有利于精准收集色谱药液或精准回收乙醇。本研究中物理量传感器仅能与银杏内酯C含量建立较好的定量关系,说明仅靠物理量传感器无法解决所有指标成分含量在线检测问题。工业上根据体系不同和质控要求差异,仍需考虑联合采用其他检测器实现更多成分的准确在线检测。

自动化控制与自动化数据采集在色谱过程中也展现出显著优势。系统通过自研的“中药柱色谱过程测控系统V1.0”软件实时展示波形图,帮助操作人员及时掌握过程状态并快速应对异常。自动化采集系统能够连续、高频地采集大量数据,为后续数据分析和模型建立提供坚实基础。

本研究中,1个色谱周期含上样、洗涤、洗脱和再生4个步骤,每小时可以获得1800组包含电导率、pH值及ORP的物理量数据,以第2组实验为例共采集7066组物理量数据。相比传统人工数据收集方式,自动化系统避免了人为记录数据耗时费力且易出错的弊端,显著提升了数据采集效率、可靠性和一致性^[9]。自动化控制系统能够自动调整部分设备组件的参数(如蠕动泵P6的转速),有利于确保色谱过程操作稳定。这减少了人工干预,降低了劳动量^[10-11]。

尽管本研究已利用物理量传感器采集了在线数据,目前所得信息仍然不足,无法准确定量大部分药典中规定的指标成分。未来可考虑将物理量传感器与光谱设备[如近红外光谱(near infrared spectroscopy, NIRS)]等联合采集过程数据,更全面地获得药液信息,进而实现精准控制。

4 结论

本研究开发了一种自动化色谱设备,集成了储液罐、蠕动泵、色谱柱等组件和在线检测系统。该系统特别设计了聚四氟乙烯流通池以适配传感器,并采用智能反馈机制自动调节泵速,确保液面稳定。编写软件实现了设备的自动化控制和数据采集。研究发现,自动化系统数据采集系统每小时可以获得1800组物理量数据。

此外,物理量信号与某些化学成分含量有良好相关性,尤其是乙醇体积分数,这有助于精准采集药液。银杏内酯C与电导率呈强正相关,与ORP中等相关;而乙醇体积分数与电导率和ORP均呈显

著负相关。逐步回归建模后,银杏内酯C含量的模型 R^2 值最低为0.810,乙醇体积分数的 R^2 值超过0.850,拟合效果尚可。将模型用于新批次色谱工艺,计算所得银杏内酯C含量和乙醇体积分数与真实值偏差较小,为精准收集色谱液和精准回收乙醇提供了思路,具有较好应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 冯玉康, 王文鹏, 郝鹏彬, 等. 响应曲面法优化银杏叶提取物柱层析精制工艺 [J]. 中国现代中药, 2015, 17(12): 1321-1326.
- [2] 龚行楚, 汪清琳, 程翼宇. 中药制药过程质量控制方法探索: 以三七总皂苷生产制造为例 [J]. 中国食品药品监管, 2022(10): 54-63.
- [3] 孙丽丽. 降香正丁醇部位化学成分研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2009.
- [4] 龚行楚, 陈滕, 瞿海斌. 基于质量源于设计理念的中成药二次开发研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1031-1036.
- [5] 谢佳丽. 绞股蓝总皂苷柱层析过程在线监控方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2023.
- [6] 侯湘梅, 张磊, 岳洪水, 等. 基于近红外光谱分析技术的丹参多酚酸大孔吸附树脂柱层析过程监测方法 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(13): 2435-2441.
- [7] 陈厚柳. 银杏叶提取和层析过程在线质量控制方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [8] 龚行楚, 闫安忆, 瞿海斌. 大孔树脂分离纯化中草药中皂苷类成分的研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2013, 15(2): 329-334.
- [9] 严德贤, 王怡, 米红妹. 自动化技术在制药领域中的应用 [J]. 中国防痨杂志, 2024, 46(8): 988.
- [10] 丁强, 王伟江, 卢晓锋. 自动化控制系统在化工制药中的应用 [J]. 当代化工研究, 2023(8): 116-118.
- [11] 于颖, 赵玉忠. 中药制剂工程自动化及在线监测技术 [J]. 机电信息, 2010(14): 37-42.
- [12] 苏玲燕, 刘保锋, 刘晓林, 等. 水质电导率测定方法 [J]. 化学分析计量, 2019, 28(S1): 37-40.
- [13] Lee Y, Lee I, Kim H J, et al. Smart strategic management for the cold plasma process using ORP monitoring and total organic carbon correlation [J]. *Processes*, 2024, 12(3): 471.
- [14] 王元远, 李今豪, 姚建标, 等. 考虑药材批次间质量差异的银杏叶提取物制备工艺多参数优化研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2025, 56(3): 378-388.
- [15] Li J H, Wang Y Y, Du J, et al. A HPLC-MS method for quantitative analysis of 9 components in *Ginkgo biloba*

- leaf concentrate based on the analytical quality by design [J]. *J Liq Chromatogr R T* (published online). <https://doi.org/10.1080/10826076.2025.250795>.
- [16] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 96.
- [17] 任丹丹. 基于绿色化学理念的盐酸青藤碱连续制造新工艺研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2023.
- [18] Somboon T, Phatchana R, Tongpoothorn W, *et al*. A simple and green method for determination of ethanol in liquors by the conductivity measurement of the uncatalyzed esterification reaction [J]. *LWT-Food Sci Technol*, 2022, 154, 112593.
- [19] 郑晓慧. 电导率传感器在电解质相关问题研究中的系列实验 [J]. *化学教与学*, 2022(24): 84-87.
- [20] 刘靖晶, 张欣蕊, 程丽, 等. 乙醇体积分数和贮存时间对乙醇溶液物理特性的影响 [J]. *中国酿造*, 2021, 40(8): 206-210.
- [21] 杨莹, 彭辉, 吴生文, 等. 特香型年份白酒的电导率与品质的关系 [J]. *酿酒*, 2021, 48(6): 90-93.
- [22] 丁迎红. 饮用水中的电导率与离子总量的关系探讨 [J]. *企业技术开发*, 2015, 34(28): 29-30.

[责任编辑 郑礼胜]